

127

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2001-114701

(43)Date of publication of application : 24.04.2001

(51)Int.Cl.

A61K 47/16

A61K 7/00

A61K 7/48

A61K 47/22

(21)Application number : 11-289629

(71)Applicant : LION CORP

(22)Date of filing : 12.10.1999

(72)Inventor : SANBE AKIKO

(54) PREPARATION FOR EXTERNAL SKIN USE**(57)Abstract:**

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a preparation for external skin use capable of greatly improving percutaneous absorption of the medicinally active ingredient.

SOLUTION: This preparation for external skin use contains creatinine or creatine and percutaneous absorption accelerator. A percutaneous absorption of various medicinally active ingredients is remarkably enhanced by formulating creatine or creatinine together with the percutaneous absorption accelerator in a composition of the preparation for external skin use, compared with a single preparation of the percutaneous absorber alone.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

BEST AVAILABLE COPY

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-114701

(P2001-114701A)

(43) 公開日 平成13年4月24日 (2001.4.24)

(51) Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	データベース (参考)
A 6 1 K 47/16		A 6 1 K 47/16	4 C 0 7 6
7/00		7/00	C 4 C 0 8 3
			D
7/48		7/48	
47/22		47/22	
審査請求 未請求 請求項の数 1 O L (全 16 頁)			

(21) 出願番号 特願平11-289629

(22) 出願日 平成11年10月12日 (1999.10.12)

(71) 出願人 000008769

ライオン株式会社

東京都墨田区本所1丁目3番7号

(72) 発明者 三部 昌子

東京都墨田区本所1丁目3番7号 ライオ

ン株式会社内

(74) 代理人 100112335

弁理士 藤本 英介 (外2名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 皮膚外用剤

(57) 【要約】

【課題】 薬効成分の経皮吸収性を著しく向上させることのできる皮膚外用剤を提供する。

【構成】 クレアチニン又はクレアチンと、経皮吸収促進剤とを含有することを特徴とする皮膚外用剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 クレアチニン又はクレアチンと、経皮吸収促進剤とを含有することを特徴とする皮膚外用剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、薬効成分の経皮吸収性を著しく向上させた皮膚外用剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 近年、皮膚科学の発達と共に、皮膚外用剤には様々な効果が付与され、高機能化が進んでいる。例えば、美白成分、しわ改善成分を始め、様々な有効成分が見い出され、製品化されている。

【0003】 美白成分においては、アルブチンを配合したもの（特開昭60-56912号公報）、コウジを配合したもの（特公昭61-60801号公報）、本願出願人のエラグ酸を配合したもの（特許1839986号）が知られている。また、しわの改善成分においては、ビタミンAを配合することが知られている（Kligman, L.H. et al., Connect Tissue Res 12:139-150, 1984）。

【0004】 しかしながら、上記各種の成分がその効果が発揮できるように、十分に配合しようとすると、成分によっては刺激が生じたり、製剤の安定性を劣化させることがあり、また、成分のにおいが製剤の嗜好性を損ねる等の問題点を生じることがあるため、これらの配合量には限界があるものであった。

【0005】 これらの問題点を解決するために、経皮吸収促進剤の探索、開発も行われてきているが、経皮吸収促進剤そのものに刺激性がある場合もあり、十分な効果を得るには至っていないものである。そのため、① 生分解性化合物（不飽和環状尿素、N、N-ジメチルアミノ酸アルキルエステル、乳酸エステル）、天然由来化合物（モノテルペン類及びこれらの誘導体、ビタミンE等）、高分子化合物（カチオン性界面活性剤ポリマー、片末端にカチオン性基を有するポリジメチルシロキサン等）からなる経皮吸収促進剤の皮膚に対する安全性の研究（青柳孝夫著、フレグランスジャーナル、24（4）、34（1996））、② DDS（Drug Delivery System）技術としてのリボソームの安定化と放出制御（牧野公子、フレグランスジャーナル、24（4）、85（1996））、③ 薬効成分の誘導体を合成し、プロドラッグ化を行う研究（Solon K. B. (ed), Prodrugs, Topical and Ocular Drug Delivery, Marcel Dekker Inc., New York (1992)）などがなされているが、これらの中で効果を上げている例もあるが、すべての薬剤（薬効成分）に対して応用できるものではないので、汎用性に乏しい点に課題があるものである。

【0006】 一方、クレアチンは、メチルグリコシアミンともいい、生体内で、グリシンとアルギニンから生成されるグアニジノ酢酸がS-アデノシルメチオニンによりメチル化されて生じるものであり、大部分はホスファ

ゲンであるホスホクレアチンとして存在し、嫌気的条件下での筋肉収縮に際しアデノシン三リン酸（ATP）を再生するものである。また、クレアチニンは、メチルグリコシアミンともいい、クレアチンの生理的代謝産物（クレアチンが脱水、環化したもの）であり、正常尿中や筋肉中に含まれ、臨床検査においても指標として用いられている物質であり、生体内ではクレアチン回路を介して筋収縮の際重要な働きを担っているものである（生化学事典 1990年11月22日 東京化学同人発行）。また、クレアチニンは、皮膚においてはNMF（Natural Moisturizing Factor：自然保湿因子）成分の一つとして、肌の保湿にも関与していることが知られており（光井武夫編、新化粧品学 1993年1月12日 南山堂発行）、更に、その構造的な特徴を活かし、アミノ酸型消臭剤としても利用されている（本願出願人による特開平6-240579号公報）。しかしながら、クレアチン又はクレアチニンが他のNMF成分であるピロリドンカルボン酸やアミノ酸類、ヒアルロン酸ナトリウム等のように、化粧品や外用剤として用いられた例はほとんどないものである。

【0007】 また、特表平8-506081号公報において、サブミクロンエマルジョンを乾燥させた製剤の低温保護剤としてクレアチニンを配合することが記載されているが、この技術は乾燥組成物という特殊な製剤であり、通常のエマルジョンや可溶化物ではないものであり、本願発明とは技術思想が全く相違するものである。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】 本発明は、上記従来技術の課題等に鑑み、これを解消しようとするものであり、薬効成分の経皮吸収性を著しく向上させることができる皮膚外用剤を提供することを目的とする。

【0009】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは、上記従来技術の課題等を解決するためクレアチン又はクレアチニンについて鋭意研究を重ねた結果、これらの物質は、経皮吸収促進剤と共に皮膚外用剤組成物中に配合することにより、経皮吸収剤単独の場合に較べ、様々な薬効成分の経皮吸収性を著しく向上させる働きがあることを新規に見出し、本発明を完成するに至ったのである。すなわち、本発明の皮膚外用剤は、クレアチニン又はクレアチンと、経皮吸収促進剤とを含有することを特徴とする。

【0010】

【発明の実施の形態】 以下に、本発明の実施の形態を詳しく説明する。本発明の皮膚外用剤は、クレアチニン又はクレアチンと、経皮吸収促進剤とを含有することを特徴とするものである。

【0011】 本発明に用いるクレアチニン又はクレアチンは、経皮吸収促進剤と共に皮膚外用剤組成物中に配合することにより、経皮吸収促進剤単独の場合に較べて、様々な薬効成分の経皮吸収性を著しく向上させることが

できるものとなる。本発明に用いるクレアチニン又はクレアチンとしては、例えば、クレアチニン又はクレアチンのパウダー、液状物として市販されているものが使用される。クレアチニン又はクレアチンの配合量は、皮膚外用剤全量に対して、0.01～10重量%、好ましくは、0.05～5重量%である。クレアチニン又はクレアチンの配合量が0.01%未満では、本発明の効果が不十分であり、また、10重量%を越えると、皮膚外用剤中での安定性を阻害する傾向となり、好ましくない。

【0012】本発明に用いる経皮吸収促進剤としては、通常、皮膚外用剤（医薬品、医薬部外品、化粧品）に配合されるものであれば、特に限定されるものではない。具体的に用いることができる経皮吸収促進剤としては、

- 皮膚への親和性が高いエステル油類、例えば、パルミチン酸イソプロピル、ミリスチン酸イソプロピル、アジピン酸ジイソプロピル、コハク酸ジオクチル、乳酸オクチルドデシルなど、
- 積極的に細胞間脂質の構造に作用する二重結合を持つ脂肪酸またはそのエステル、例えば、オレイン酸、オレイン酸エチル、オレイン酸デシル、オレイン酸オレイル、オレイン酸オクチルドデシル、オレイン酸プロピレングリコールなど、
- ケラチンタンパクに作用するタンパク変性作用のある物質、例えば、尿素およびその誘導体、グリコール酸およびその塩、乳酸およびその塩、サリチル酸など、
- 有効成分の皮膚への分配率を変化させる物質、例えば、アルコール類（エタノール、イソプロパノール）、多価アルコール（プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ポリエチレングリコール）など、
- 皮膚上での成分の滞留性を向上させる高分子経皮吸収促進剤、例えば、シクロデキストリン、ポリエチレングリコール/ポリジメチルシロキサン共重合体等が挙げられる。なお、これらの経皮吸収促進剤は、単独で、又は2種以上混合して使用することができる。

【0013】好ましい経皮吸収促進剤は、パルミチン酸イソプロピル、オレイン酸およびその誘導体、尿素およびその誘導体、グリコール酸およびその誘導体、サリチル酸およびその誘導体、エタノール、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ポリエチレングリコールであり、更に好ましくは、パルミチン酸イソプロピル、オレイン酸エチル、尿素、グリコール酸、グリコール酸アンモニウム、サリチル酸、サリチル酸メチル、エタノール、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ポリエチレングリコールが望ましい。

【0014】これらの経皮吸収促進剤の配合量は、その経皮吸収促進剤種によって、また、製剤のタイプにより異なるものであるが、皮膚外用剤全量に対して、0.01～15重量%、好ましくは、0.1～10重量%である。経皮吸収促進剤の配合量が0.01重量%未満では、本発明の効果が発揮されず、また、15重量%を越

えて配合しても、本発明の効果には差がないが、皮膚外用剤の安定性を阻害することがある。

【0015】本発明の皮膚外用剤には、更に薬効成分を配合することができる。薬効成分としては、通常、皮膚外用剤（医薬品、医薬部外品、化粧品）に配合されるものであれば、特に限定されるものではない。例えば、美白成分、しわやたるみを防ぎ改善する抗老化成分、血行促進成分、くすみやくまを改善する成分、皮脂コントロール成分、ニキビの予防改善成分、抗炎症成分、荒れ肌改善成分等、通常の皮膚外用剤に関する効果を有する薬効成分などが挙げられる。また、一般に、吸収性が低いとされる、水溶性薬効成分、難溶性薬効成分についても、本発明では高い経皮吸収効果を得ることができる。具体的に用いることができる薬効成分としては、エラグ酸、グリチルリチン酸ジカリウム、酸化型コエンザイムA（酸化型CoA）、ヒドロキシシトロネラル、グリチルレチン酸ステアリル、油溶性甘草エキス、ビタミンEおよびその誘導体、ビタミンCおよびその誘導体、アラントインなどが挙げられ、これらは単独で又は2種以上を混合して使用することができる。これらの薬効成分の配合量は、選択使用する薬効成分によって、また、皮膚外用剤の用途に応じて異なるものであり、一概に規定されるものではないが、皮膚外用剤全量に対して、0.01～10重量%程度である。また、本発明においては、上記薬効成分をクレアチニン又はクレアチンと経皮吸収促進剤と共に配合した皮膚外用剤でも、また、別に薬効成分を含有した製剤を調製し、該製剤をクレアチニン又はクレアチンと経皮吸収促進剤とを配合した皮膚外用剤の使用後又は使用前に使用しても良く、これらの場合のいずれでも薬効成分の経皮吸収性を著しく向上させることができるものとなる（これらの点等については後述する実施例等で更に詳しく説明する）。

【0016】本発明の皮膚外用剤には、上記成分の他に、通常、皮膚外用剤に用いられる任意成分となる配合剤、例えば、界面活性剤、油分、アルコール類、保湿剤、増粘剤、防腐剤、酸化防止剤、キレート剤、pH調整剤、香料、色素、紫外線吸収・散乱剤、水（精製水、イオン交換水）等を適宜量配合することができる。なお、任意成分は、上記各種のものに限定されるものではない。

【0017】また、本発明において用いるクレアチニンは、通常、pH環境により酸性側ではクレアチン、アルカリ側ではクレアチニンへと平衡状態にあるが、経皮吸収性の向上効果は、どちら側においても変わらないものである。従って、本発明の皮膚外用剤のpHは、特に限定されないが、皮膚外用剤として適当であるpH3から9が好ましい。

【0018】本発明の皮膚外用剤の剤型としては、一般的な皮膚外用剤の形態であれば、特に限定されるものではない。本発明の皮膚外用剤は、通常の方法に従って乳

化などすることができ、各種クリーム、乳液、化粧水、美容液、パック剤、貼付剤、軟膏などに好適に使用することができる。

【0019】このように構成される皮膚外用剤では、クレチニン又はクレチンと、経皮吸収促進剤とを含有せしめることにより、薬効成分の経皮吸収性を著しく向上させることができるものとなる。なお、従来において薬効成分の経皮吸収性を更に向上させるために、例えば、経皮吸収促進剤を増量すると、皮膚刺激性の課題等が生じていたが、本発明では経皮吸収促進剤を増量することなく、薬効成分の経皮吸収性を著しく向上させることができ、また、経皮吸収促進剤を増量しないので皮膚刺激性も少ないものとなる。

【0020】

【実施例】次に、本発明を実施例及び比較例により更に詳述するが、本発明は下記実施例に限定されるものではない。なお、実施例及び比較例における皮膚外用剤の組成は、「重量%」で示し、全量は100重量%である。

【0021】〔実施例1～6及び比較例1～8〕下記表1に示す共通組成に下記表2の[ⓐ]又は[ⓑ]に示す配合成分（クレチニン、経皮吸収促進剤、薬効成分等）を夫々加え、常法により皮膚外用剤となるジェルを調製した。得られた皮膚外用剤の薬効成分（エラグ酸、酸化型C₆₀A）の経皮吸収性は、下記の方法で評価した。これらの結果を下記表1及び表2に示す。

【0022】(1)エラグ酸の経皮吸収性の評価法

モルモット（Std.Hartley系、雄）6匹の背部皮膚を切り取り、これを経皮吸収試験用セルのドナーとレセプタ

共通組成 1 ジェル

成分	
1,6-ヘキサジエン-2-オール PEGULON TR-1 *	0.2
エタノール	5
POE(40) 硬化ひまし油	1
1,4-ブチレンジオール	0.2
精製水	平衡

* グラッド社製

【0025】

【表2】

ーの間にはさみ、固定した。次に、レセプター側を滅菌生理食塩水で満たした後、セルを水槽に入れ、攪拌しながら32℃にインキュベートした。続いてドナー側の皮膚の上に試料を50mg添加した。なお、エラグ酸は、14℃でラベル化した放射性同位元素を10%均一に混合した物を用いた。24時間かけてインキュベートした後、レセプター液1mlをサンプリングし、ピコフロー（パッカードジャパン社製）3mlを加え、液体シンチレーションカウンターを用いて、その放射性を測定することにより、皮膚を透過したエラグ酸の量を測定した。次いで、薬剤の未吸収部分をよく洗浄した後、直径1cmのパンチで一定面積の皮膚を採取し、液体シンチレーション測定用のガラスバイアルに溶解しやすいようにハサミで切り刻んで入れ、ソルエン-350（パッカードジャパン社製）を2ml加えて60℃に加温溶解した。八日以後、ハイオニックフロー（パッカードジャパン社製）を20ml加え、液体シンチレーションカウンターで、皮膚内のエラグ酸を測定した。そして、皮膚を透過した量と、皮膚内の量を合計して、各種組成物におけるエラグ酸の経皮吸収性を評価した。結果は、経皮吸収促進剤のみの経皮吸収量を1としてその相対値で示し、経皮吸収量の数値が大きい程、薬効成分の経皮吸収性に優れていることを示す。

【0023】(2)酸化型C₆₀Aの経皮吸収性の評価法

14℃でラベル化した酸化型C₆₀Aを用い、上記(1)のエラグ酸の評価法と同様に操作して評価した。

【0024】

【表1】

①

	実施例1	実施例2	実施例3	比較例1	比較例2	比較例3	比較例4
クレアチニン	0.5	0.5	0.5	—	—	—	—
オレイン酸エチル	1	1	1	1	1	1	1
ジプロピレングリコール	—	—	—	—	—	—	—
尿素	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
エラグリ酸	2.5	1.9	2.1	1.5	1.4	1.5	1
エラグリ酸経皮吸収量							

②

	実施例4	実施例5	実施例6	比較例5	比較例6	比較例7	比較例8
クレアチニン	0.5	0.5	0.5	—	—	—	—
オレイン酸エチル	1	1	1	1	1	1	1
ジプロピレングリコール	—	—	—	—	—	—	—
尿素	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
酸化型コエンザイムA	2.5	2.1	2.5	1.7	1.6	1.7	1
酸化型コエンザイムA経皮吸収量							

【0026】上記表1及び表2^②又は^③の結果から明らかのように、本発明となる実施例1～6は、本発明の範囲外となる比較例1～8に較べ、薬効成分（エラグリ酸、酸化型C o A）の経皮吸収性にきわめて優れていることが判った。

【0027】〔実施例7～12及び比較例9～16〕下記表3に示す共通組成に下記表4の^②又は^③に示す配合成分（クレアチニン、経皮吸収促進剤、薬効成分等）を夫々加え、常法により皮膚外用剤となるクリームを調製した。得られた皮膚外用剤の薬効成分（エラグリ酸、酸化型C o A）の経皮吸収性は、上記実施例1の方法で評価した。これらの結果を下記表3及び表4に示す。

【0028】

【表3】

:(6) 001-114701 (P2001-114701A)

共通組成 2 クリーム

成 分	
デカグリセリルモノステアレート	2
ジグリセリルオレエート	0.5
POE100硬化ヒマシ油	1
イソステアリン酸イソセチル	1
シメチルシリコン(30cst)	1.5
植物性スクワラン	4
ホホバ油	1
酢酸トコフェロール	0.2
ベヘニルアルコール	3
カルボキシビニルポリマー(分子量100万~150万)	0.1
キサンタンガム (E3-04M) *2	0.1
トリイソプロパノールアミン	0.3
グリセリン	6
クエン酸	微量
クエン酸ナトリウム	微量
精製水	バランス

*2 大日本製菓

【0029】
【表4】

!(7) 001-114701 (P2001-114701A)

①	実施例7					比較例10					比較例11					比較例12				
	実施例7	実施例8	実施例9	比較例9	比較例10	比較例11	比較例12	比較例13	比較例14	比較例15	比較例16	比較例17	比較例18	比較例19	比較例20	比較例21	比較例22	比較例23	比較例24	比較例25
クレアチニン	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
オレイン酸エチル	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
ジプロピレングリコール	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
尿素	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
エラグ酸	2.9	2.1	2.1	2.6	1.6	1.4	1.8	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
エラグ酸経皮吸収率																				

成分	
カルボキシメチルセルロース (cmc1240) *3	0.2
エタノール	5
グリセリン	5
POE(40) 硬化ひまし油E-04 脂肪酸エステル混合物	0.5
クレアチニン	0.2
精製水	平衡

*2 ダイセル化学工業

【0033】

【0030】上記表3及び表4の結果から明らかなように、本発明となる実施例7～12は、本発明の範囲外となる比較例9～16に比べ、薬効成分（エラグ酸、酸化型C o A）の経皮吸収性にきわめて優れていることが判った。

【0031】〔実施例13～21及び比較例17～24〕

i)（実施例13～17及び比較例17～20、プレ使用の場合）

下記表5に示す配合組成で調製した薬効成分を含有せずクレアチニンと経皮吸収促進剤とを含有する実施例13となる化粧水を塗布した後、比較例4、8、12、16の薬効成分（エラグ酸、酸化型C o A）を含有したジェル又はクリームを塗布して薬効成分の経皮吸収性を、上記実施例1の方法で評価した。これらの結果を下記表5及び表6に示す。

ii)（実施例18～21及び比較例21～24、後使用の場合）

比較例4、8、12、16の薬効成分（エラグ酸、酸化型C o A）を含有したジェル又はクリームを塗布した後に、下記表5に示す配合組成で薬効成分を含有しないクレアチニンと経皮吸収促進剤とを含有する実施例13となる化粧水を塗布して薬効成分（エラグ酸、酸化型C o A）の経皮吸収性を、上記実施例1の方法で評価した。これらの結果を下記表5及び表6に示す。

【0032】

【表5】

【表6】

ブレ使用の場合

実施例 13	比較例 14	実施例 17	比較例 15	比較例 18
実施例 13 の塗布	あり	なし	あり	なし
続けて使用した製剤	比較例 4 のジェル	比較例 4 のジェル	比較例 2 のクリーム	比較例 12 のクリーム
エラグ酸経皮吸収量	2.2	1	2.5	1
実施例 13 の塗布	あり	なし	あり	なし
続けて使用した製剤	比較例 8 のジェル	比較例 8 のジェル	比較例 19 のクリーム	比較例 19 のクリーム
酸化型コエンザイム A 経皮吸収量	2.3	1	2.6	1

【0034】上記表5及び表6の結果から明らかなように、実施例13の薬効成分を含有しない化粧水を塗布した後、薬効成分を含有したジェル又はクリームを塗布した場合、並びに、薬効成分を含有したジェル又はクリームを塗布した後に実施例13の薬効成分を含有しない化粧水を塗布した場合のどちらであっても、薬効成分（エラグ酸、酸化型C o A）の経皮吸収性にきわめて優れていることが判った。また、前記表1～4の結果及び上記

後使用の場合

実施例 13	比較例 18	実施例 21	比較例 19	比較例 22
実施例 13 の塗布	あり	なし	あり	なし
前もって塗布した製剤	比較例 4 のジェル	比較例 4 のジェル	比較例 12 のクリーム	比較例 12 のクリーム
エラグ酸経皮吸収量	1.9	1	2	1
実施例 13 の塗布	あり	なし	あり	なし
前もって使用した製剤	比較例 8 のジェル	比較例 8 のジェル	比較例 19 のクリーム	比較例 19 のクリーム
酸化型コエンザイム A 経皮吸収量	1.8	1	1.9	1

表5及び表6の結果を総合すると、薬効成分をクレアチニンと経皮吸収促進剤と共に配合した皮膚外用剤（実施例1～12のジェル又はクリーム）とした場合、または、クレアチニンと経皮吸収促進剤とを含有せず薬効成分を含有した製剤（比較例4、8、12、16のジェル又はクリーム）を調製し、該製剤をクレアチニン又はクレアチニンと経皮吸収促進剤とを配合した皮膚外用剤（実施例13の化粧水）の使用後又は使用前に使用した場合

のいずれの場合でも、薬効成分の経皮吸収性を著しく向上させることができることが判明した。

【0035】〔実施例22～37〕以下に、上記実施例1～21及び比較例1～24の結果から薬効成分の経皮吸収性にきわめて優れたクレアチンを含有した乳液を下記表7及び表8の配合組成で常法により調製した。なお、下記表7に示す配合組成の実施例22～29、並びに、下記表8に示す配合組成の実施例30～37において、薬効成分を除いた組成物を調製し、該組成物を薬効成分を配合した製剤の使用前あるいは使用後に使用しても良いものである。また、実施例22～29、並びに実施例30～37の各乳液を下記3種の不織布に含浸せし

めたシート製品にしても、いずれも本発明と同様の効果が得られることを確認した。

⊙レーヨン100%の不織布シート〔製法：スパンレース、坪量70g/m²、重量比で含浸液：シート＝7：1〕。

⊙レーヨン／ポリエステル＝50／50の不織布シート（製法：スパンレース、坪量100g/m²、重量比で含浸液：シート＝10：1）。

⊙綿100%の不織布シート（製法：スパンレース、坪量80g/m²、重量比で含浸液：シート＝8：1）

【0036】

【表7】

【表8】

- 3、4、5 クリプトリチ社
- 6 大日本製薬
- 7 ダイセル化学工業

*8, 9, 10 5-71-977社

38~45において、薬効成分を除いた組成物を調製し、該組成物を薬効成分を配合した製剤の使用前あるいは使用後に使用しても良いものである。

【表9】

【表9】

(表2) 101-114701 (P2001-114701A)

成 分		実施例 3	実施例 3.9	実施例 4.0	実施例 4.1
経皮吸収	クレアチニン	0.1	0.5	0.25	0.05
	1,3-ブチレンジグリコール	5	3	7	5
	ジプロピレンジグリコール				
	オレイン酸エチル				
促進剤	グリコール酸				
	エタラクトン	0.2			
	グリチルリチン酸ジカリウム		0.1	0.2	
	酸化型コエンザイムA			0.1	0.3
有効成分	ヒドロキシシクロヘキサン				
	グリチルリチン酸ステアリル				
	米糠抽出物				
	脂溶性甘草エキス				
油	天然ビタミンE				
	パラオキシ安息香プロピル	0.1	0.1	0.1	0.05
	デカグリセリルジステアレート			2.5	
	デトラグリセリルモノステアレート	1	2		
脂	ヘキサグリセリルモノステアレート	0.8	0.5		0.8
	ジグリセリルオレエート				
	ジグリセリルモノステアレート	1.5		1.5	
	ソルビタンモノステアレート				2.5
油	POE40グリセリルモノステアレート	1.5			0.8
	POE(30)フィトステロール			2	
	POE100硬化ヒマシ油				
	固体パラフィン	1	1		
脂	パルミチン酸セチル	1			1.2
	パルミチン酸イソプロピル	1	1		2
	イソステアリン酸イソセチル			2	
	環状シリコン(TSF405) *11				1.5
油	ジメチルシリコン(30CS) *12	1	1	3	0.5
	植物性スクワラン		5	5	
	スクワラン	4			3
	ワセリン	0.25		0.5	
油	ホホバ油	1	0.5		
	アルモンド油				
	ヒマワリ油		0.5		
	レシチン		1.5		
油	コレウスエキス				
	セトステアリルアルコール	2.5	3.5	4.5	3.5
	ベヘニルアルコール	0.5			
水	7444 炭素性シリカ (PEMULEN TR-1) *13	0.2			0.2
	7444 炭素性シリカ (PEMULEN TR-2) *14		0.2		
	7444 炭素性シリカ (PEMULEN TR-3) *15				
	7444 炭素性シリカ (分子重100万-150万) *16	0.1	0.1		0.1
水	キサンタンガム (12-24) *16	0.05		0.3	
	トリイソプロパノールアミン	0.3	0.3		0.3
	カルボキシメチルセルロース				
	グリセリン	8	7	10	5
油	ベントナイト	0.8			0.8
	多孔質ナイロンパウダー (7444-2002) *17		1.5		
	多孔質シリカ	1.5			0.8
	マルメロエキス				
水	ジャクヤクエキス				
	ダ-ビリアエキス			0.2	
	αヒドロキシケイ皮酸?エチルヘキシル				0.1
	4-T-8t-4' メトキシベンゾイルメタン				0.25
水	パラオキシ安息香酸メチル	0.4	0.4	0.4	0.4
	塩化ベンザルコニウム (10%水溶液)			0.25	
	ヒドロキシアナジホスホン酸 (50%水溶液)			0.08	
	水酸化ナトリウム			0.02	
水	クエン酸	微量	微量	微量	微量
	クエン酸ナトリウム	微量	微量	微量	微量
	精製水	バランス	バランス	バランス	バランス
計		100	100	100	100

- *11 東京シリコン
- *12 信越シリコン
- *13, 14, 15 ケーパックス社
- *16 大日本製薬
- *17 日本油脂

【0040】

【表10】

(表3) 01-114701 (P2001-114701A)

成分		実施例 4	実施例 4	実施例 4	実施例 4
クレアチニン		0.1	0.5	1	0.05
経皮吸収	1,3-ブチレンジグリコール	3			3
	ジプロピレンジグリコール				
	オレイン酸ニチル		3		
	グリコール酸			0.3	0.3
有効成分	エラクトン				
	グリチルリチン酸ジカリウム				
	酸化コエンザイムA				
	ヒドロキシシクロヘキサール				
	グリチルリチン酸ステアシル	0.2			
	米糠抽出物		0.2		
	油溶性甘草エキス			0.1	
油	天然ビタミンE				0.5
	パフオキシ安息香プロピル	0.05	0.05	0.05	0.05
	デカグリセリルジステアレート				2
	テトラグリセリルモノステアレート	3.2			
	ヘキサグリセリルモノステアレート				0.5
	ジグリセリルモノステアレート				
	ソルビタンモノステアレート	1	1.5	1.5	
	PDE40グリセリルモノステアレート	0.5			1
	PDE(30)フィトステロール				
	PDE100硬化セマン油		3	3	
	固体パラフィン				
	パルミチン酸セチル				
	パルミチン酸イソプロピル			2	
	イソステアリン酸イソセチル	2	3		
	環状シリコン(TSF405)・11	1.5	1		
	ジメチルシリコン(30CS)・12	1			
	植物性スクワラン	4	5	3	2
	スクワラン				5
	ワセリン				
	ホホバ油	0.5			2
	アルモンド油				
	ヒマワリ油	0.5			
水	レシチン				
	コレステロール		0.5		0.5
	セチルステアリン酸アルコール	3	4	4	2
	ペヘニルアルコール				2
	75%水性アクリル酸・13 (PESULLEN TR-1)・13				
	75%水性アクリル酸・14 (PESULLEN TR-2)・14	0.2			
	75%水性アクリル酸・15 (PESULLEN TR-3)・15				
	アクリル酸・16 (分子重100万~150万)	0.1			
	キサンタンガム (X2-5・11)・16	0.05	0.2	0.3	0.3
	トリイソプロパノールアミン	0.3			
	カルボキシメチルセルロース			0.1	0.1
	グリセリン	7	5	5	5
	ベントナイト		0.5		
	多量質ナイロンパウダー (444'・A2002)・17	2			
	多量質シリカ				
	マルメロエキス		0.2		
	シャクヤクエキス		0.1		
	ダービリアエキス				
	ロヒドキシケイ酸2エチルヘチル	0.1			
	4-T-81-4'メトキシベンゾイルメタン	0.25			
	パラオキシ安息香メチル	0.4	0.4	0.4	0.4
	塩化ベンザルナトリウム (10%水溶液)				
	ヒドロキシエタジホスホン酸 (60%水溶液)				
	水酸化ナトリウム				
	クエン酸				
	クエン酸ナトリウム				
	精製水				
計		100	100	100	100

・11 東京シリコン
・12 信越シリコン
・13, 14, 15 富士シリコーン
・16 大日本製薬
・17 日本化学

【0041】〔実施例46、47〕以下に、上記実施例1～21及び比較例1～24の結果から有効成分の経皮吸収性にきわめて優れたクレアチニンを配合した化粧液を下記表11及び表12の配合組成で常法により調製した。なお、下記表11及び表12に示す配合組成の実施例46、47において、有効成分を除いた組成物を調製し、該組成物を有効成分を配合した製剤の使用前あるいは使用後に使用しても良いものである。また、この実施例46、47の各化粧液を上述の3種の不織布に含浸せ

しめたシート製品にしても、いずれも本発明と同様の効果が得られることを確認した。

【0042】

【表11】

(例4) 01-114701 (P2001-114701A)

クレアチニン	0.8
プロピレングリコール	3
酸化型C ₁₂ A	0.8
PDE(80)硬化ひまし油	0.1
モノステアリン酸ジグリセリル	2
水素添加大豆レシチン	2
スクワラン	2
シリコン油 *3	1
イソステアリン酸ナトリウム	1
グリセリン	0.1
クレアチニン	10
プロリン	0.5
ヒドロキシステアリン酸(MW=250万)	0.05
クエン酸	微量
クエン酸ナトリウム	微量
精製水	バランス
香料	微量
合計	100

*3 SH200(10cs) (東レ・ウコン・シリコン社製)

<性状>

pH: 6.5

粒子径: 0.005~0.02μm

外観: 微白濁半透明

【0043】

【表12】

クレアチニン	1
尿素	0.5
油性性甘草エキス	0.5
モノステアリン酸ジグリセリル	1
モノステアリン酸トリグリセリル	1
スクワラン	2
シリコン油 *3	0.5
イソステアリン酸ナトリウム	1
グリセリン	0.1
クレアチニン	10
ピロクトンオラミン	0.5
ハマメリスエキス	0.1
クエン酸	微量
クエン酸ナトリウム	微量
精製水	バランス
香料	微量
合計	100

*3 SH200(10cs) (東レ・ウコン・シリコン社製)

<性状>

pH: 6.5

粒子径: 0.005~0.02μm

外観: 半透明

【0044】〔実施例48~52〕以下に、上記実施例1~21及び比較例1~24の結果から薬効成分の経皮吸収性にきわめて優れたクレアチニンを含有した化粧水を下記表13の配合組成で常法により調製した。なお、下記表13に示す配合組成の実施例48~52において、薬効成分を除いた組成物を調製し、該組成物を薬効成分を配合した製剤の使用前あるいは使用後に使用しても良いものである。また、この実施例48~52の各化粧水を上述の3種の不織布に含浸せしめたシート製品にしても、いずれも本発明と同様の効果が得られることを確認した。

【0045】

【表13】

[illegible]

◆18ダイセル化学工業

【 0 0 4 6 】

【発明の効果】本発明によれば、薬効成分の経皮吸収性

を著しく向上させることができる皮膚外用剤が提供される。

(註 6)) 01-114701 (P2001-114701A)

フロントページの続き

F ターム(参考) 4C076 AA09 AA12 AA16 AA72 BB31
CC18 DD51N DD60N FF34
4C083 AA112 AA122 AB432 AC022
AC072 AC102 AC122 AC212
AC302 AC352 AC422 AC432
AC442 AC482 AC542 AC581
AC582 AC682 AC842 AC851
AC852 AC912 AD092 AD112
AD152 AD272 AD352 AD472
AD532 AD662 CC04 CC05
CC07 DD12 DD23 DD27 DD31
EE03 EE12 EE14 EE16

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.